

L. PHARMACY TECHNOLOGY  
2 DRUG COMPOUNDING

ADIN PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
Departemen Pendidikan Dan Kebudayaan  
Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi  
Universitas Airlangga

PAMERAN

01 NOV 1997

**PENGARUH JUMLAH *FINES* DALAM GRANULATUM LAKTOSI  
TERHADAP MUTU FISIK TABLET ASETOSAL  
YANG DIBUAT SECARA CETAK LANGSUNG**

Ketua Peneliti :  
Dra. DEWI ISADIARTUTI  
FAKULTAS FARMASI

0048319943141 ✓



M I L I E  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

**LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai Oleh : DIP/OPF Unair 1993/1994  
SK. Rektor Nomor : 3533/PT.03.H/N/1993

Nomor Urut : 71



DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA

# LEMBAGA PENELITIAN

Jl. Darmawangsa Dalam 2 Telp. (031) 42322 Surabaya 60286

## IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1. a. Judul Penelitian : "Pengaruh Jumlah Fines Dalam Granulatum Laktosi Terhadap Mutu Fisik Tablet Asetosal Yang Dibuat Secara Cetak Langsung"
- b. Macam Penelitian : ( ) Fundamental, (V) Terapan, ( ) Pengembangan
2. Kepala Proyek Penelitian
  - a. Nama Lengkap Dengan Gelar : Dra. Dewi Isadiartuti
  - b. Jenis Kelamin : Perempuan
  - c. Pangkat/Golongan dan NIP : Penata Muda/IIIA/131 932 684
  - d. Jabatan Sekarang : Staf Pengajar
  - e. Fakultas / Jurusan : Farmasi/Farmasetika
  - f. Univ./Inst./Akademi : Universitas Airlangga
  - g. Bidang Ilmu Yang Diteliti : Teknologi Farmasi
3. Jumlah Tim Peneliti : 5 (lima) orang
4. Lokasi Penelitian : Lab. Teknologi Farmasi Fak. Farmasi Unair
5. Kerjasama dengan Instansi Lain
  - a. Nama Instansi : -
  - b. Alamat : -
6. Jangka Waktu Penelitian : 6 (enam) bulan
7. Biaya Yang Diperlukan : Rp 1.500.000,00
8. Seminar Hasil Penelitian
  - a. Tanggal Seminar : 18 April 1994
  - b. Hasil Penilaian : ~~( ) Baik Sekali~~ (V) Baik  
( ) Sedang ( ) Kurang

Surabaya, 19 April 1994



Mengetahui/ Mengesahkan :

a.n. Rektor

Ketua Lembaga Penelitian,

Prof. Dr. Noor Cholies Zaini  
NIP. 130 355 372

**PENGARUH JUMLAH *FINES* DALAM GRANULATUM LAKTOSI  
TERHADAP MUTU FISIK TABLET ASETOSAL YANG DIBUAT SECARA  
CETAK LANGSUNG**

**Tim Peneliti :**

1. Dra. Dewi Isadiartuti
2. Drs. Sugiyartono, MS
3. Dra. H. Mastoeti A, MS
4. Dra. Noorma Rosita
5. Dra. Yulistiani

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

0048319943141

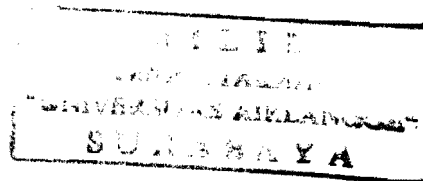
**LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai : DIP Operasi dan Perawatan Fasilitas tahun 1993/1994

SK Rektor Nomor : 3533/PT03.H/N/1993

Tanggal : 7 Mei 1993

Nomor Urut : 71



## RINGKASAN PENELITIAN

Judul Penelitian : Pengaruh Jumlah *Fines* Dalam Granulatum Laktosi Terhadap Mutu Fisik Tablet Asetosal Yang Dibuat Secara Cetak Langsung

Ketua Peneliti : Dewi Isadiartuti

Anggota Peneliti : Sugiyartono  
Mastoeti Arianto  
Noorma Rosita  
Yulistiani

Fakultas/Puslit : Farmasi

Sumber Biaya : DIP Operasi Dan Perawatan Fasilitas Universitas Airlangga tahun 1993/1994  
SK Rektor Nomor : 3533/PT03.H/N/1993  
Tanggal 7 Mei 1993

Jumlah *fines* dapat mempengaruhi mutu fisik suatu tablet. Hal ini disebabkan karena *fines* dalam jumlah tertentu dibutuhkan untuk mengisi rongga antar partikel granul sehingga tablet yang dihasilkan mempunyai mutu yang optimum.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah *fines* yakni 10%, 15% dan 20% dalam granulatum laktosi sebagai bahan pembawa cetak langsung terhadap mutu fisik tablet asetosal yang meliputi keseragaman bobot, ukuran tablet, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kadar obat dan disolusi tablet.

Hipotesa penelitian adalah ada perbedaan mutu fisik tablet asetosal terhadap jumlah *fines* dalam granulatum laktosi.

Tablet asetosal 500 mg dicetak dengan bahan pembawa granulatum laktosi dan talk : magnesium stearat (4:1), kondisi dan perlakuan pada saat pencetakan dan pemeriksaan tablet dibuat sama, sehingga adanya pengaruh mutu fisik tablet disebabkan oleh pengaruh jumlah *fines* dalam granulatum laktosi.

Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet dianalisa dengan rancangan ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji HSD bila terdapat perbedaan bermakna dengan derajat kepercayaan 0,05.

Hasil pemeriksaan menunjukkan jumlah *fines* memberikan pengaruh terhadap keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan keseragaman kadar obat. Formula dengan jumlah *fines* 20% memberikan hasil terbaik.

Dari hasil tersebut disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut tentang bioavailabilitas tablet asetosal dengan jumlah *fines* 20.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkatnya kami telah menyelesaikan penelitian kami yang berjudul:  
"Pengaruh Jumlah *Fines* Dalam Granulatum Laktosi Terhadap Mutu Fisik Tablet Asetosal Yang Dibuat Secara Cetak Langsung".

Terima kasih kami sampaikan kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga
2. Ketua Lembaga Penelitian
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
4. Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi FFUA
5. Kepala Laboratorium Preskripsi dan Formulasi FF
6. Dan semua pihak yang telah membantu hingga selesainya penelitian ini.

Tiada gading yang tak retak, semoga penelitian ini bermanfaat bagi penelitian selanjutnya.

Surabaya, Januari 1994

Penyusun

## DAFTAR ISI

	Halaman
RINGKASAN .....	i
KATA PENGANTAR .....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vi
DAFTAR LAMPIRAN .....	vii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1. Latar Belakang .....	1
2. Tujuan Penelitian .....	2
3. Rumusan Masalah .....	2
4. Sasaran Penelitian .....	3
5. Hipotesa .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
1. Tinjauan tentang granul .....	4
1.1. Karakteristik granul .....	5
2. Tinjauan tentang Tablet .....	6
2.1. Definisi Tablet .....	6
2.2. Metode Cetak Langsung .....	7
2.3. Mutu Fisik Tablet .....	8
2.3.1. Keseragaman Bobot Tablet .....	8
2.3.2. Ukuran Tablet .....	8
2.3.3. Ketahanan Mekanik .....	9
2.3.4. Disintegrasi Tablet .....	9
2.3.5. Disolusi Tablet .....	10
5. Tinjauan tentang Asetosal .....	12

5.1. Sifat fisik dan kimia .....	12
5.2. Farmakologi .....	13
BAB III. Metode Penelitian .....	14
1. Bahan .....	14
2. Alat .....	14
3. Metode Penelitian .....	14
3.1. Pembuatan Granulatum Laktosi .....	14
3.2. Uji Karakteristik Granul .....	15
3.2.1. Penentuan Waktu Alir dan Sudut Diam .....	15
3.3.2. Penentuan Bobot Jenis Nyata, Bo bot Jenis Mamapat dan Kompresi- bilitas .....	16
3.3. Pembuatan Tablet Asetosal .....	16
3.4. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet .....	17
3.4.1. Pemeriksaan Keseragaman Bobot ..	17
3.4.2. Pemeriksaan Kekerasan Tablet ..	18
3.4.3. Pemeriksaan Kerapuhan Tablet ..	18
3.4.4. Pemeriksaan Ukuran Tablet .....	19
3.4.5. Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet	19
3.4.6. Pemeriksaan Keseragaman Kandung an .....	19
3.4.7. Pemeriksaan Disolusi .....	22
3.5. Analisa Data .....	23
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	34
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	36
DAFTAR PUSTAKA .....	37

## DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1. Hubungan Kompresibilitas dan Kemampuan Alir .....	6
2. Persyaratan Keseragaman Bobot Tablet .....	17
3. Hasil Uji Karakteristik Granulatum Laktosi .....	24
4. Hasil Uji Karakteristik Campuran Serbuk .....	25
5. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Bobot Tablet (Gram) .	26
6. Hasil Pemeriksaan Tebal Tablet (mm) .....	27
7. Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet (Kilogram) .....	28
8. Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet (%) .....	29
9. Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet (Menit) .....	29
10. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Obat (%) .....	30
11. Hasil ED <sup>60</sup> (%) dari Tablet Asetosal .....	31



## DAFTAR GAMBAR

Hal

Gambar 1. Skema Diagram Disintegrasi dan Disolusi Tablet ..	11
2. Profil Disolusi Tablet Asetosal .....	31



## DAFTAR LAMPIRAN

Hal

Lampiran 1. Spektra Ultra violet Asetosal Dan Asam Salisilat	39
2. Perhitungan Daya Serap Larutan Asetosal Dan Larutan Asam Salisilat pada isoabsorpsi .....	40
3. Penentuan Kurva Baku Asetosal .....	41
4. Hasil Pengamatan Absorpsi Keseragaman Kadar Obat	42
5. Hasil Pemeriksaan Disolusi Obat Formula A .....	43
6. Hasil Pemeriksaan Disolusi Obat Formula B .....	43
7. Hasil Pemeriksaan Disolusi Obat Formula C .....	43
8. Analisa Statistik Mutu Fisik Tablet .....	44

## BAB I

### PENDAHULUAN

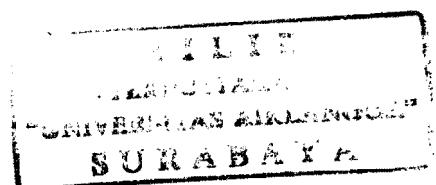
#### 1. Latar Belakang

Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang banyak digunakan dan dikenal masyarakat saat ini, karena tablet mempunyai banyak keuntungan antara lain : ketahanan sifat fisik, ketepatan pembagian takaran dan kemudahan pengangkutannya. Oleh karena itu penelitian tentang tablet banyak dilakukan baik terhadap bahan penyusun maupun tehnik pembuatannya untuk mendapatkan tablet yang baik.

Salah satu metode pembuatan tablet adalah metode cetak langsung. Metode ini selain mudah dikerjakan juga menguntungkan ditinjau dari susut ekonomi dan stabilitas produk terutama untuk bahan obat yang tidak tahan terhadap panas dan lembab, seperti misalnya asetosal.

Keberhasilan penerapan metode cetak langsung pada pembuatan tablet sangat tergantung pada karakteristik fisik bahan obat dan bahan pembawa. Bahan pembawa untuk cetak langsung harus mudah mengalir dan mudah dicetak. Oleh karena itu bahan pembawa cetak langsung yang paling baik adalah yang mempunyai bentuk mendekati bulat dan deformasi partikelnya plastis. Sifat ini dapat dicapai dengan cara bahan pembawa terlebih dahulu dibuat granulat dasar karena granulat yang dihasilkan akan mengalir baik dan lebih kompresibel.

Granulatum laktosi merupakan salah satu bahan pembawa



yang dipergunakan dalam formula-formula tablet cetak langsung. Tahapan akhir proses pembuatan granulum laktosi adalah reduksi ukuran partikel yang akan menghasilkan partikel dengan berbagai ukuran. Ukuran partikel yang sangat halus ( > 100 mesh ) disebut *fines*. Jumlah *fines* dalam suatu formula akan berpengaruh terhadap mutu fisik tablet yang dihasilkan. *Fines* dalam jumlah tertentu dibutuhkan untuk mengisi rongga antar partikel granul sehingga tablet yang dihasilkan lebih *compact*, sedangkan dalam jumlah besar akan menimbulkan masalah dalam pencetakan tablet karena dapat menyebabkan tablet yang dihasilkan terlepas sebagian/*cap-ping*. Jumlah *fines* optimum sangat spesifik bagi setiap formula, berkisar antara 10 - 20 %.

## 2. Tujuan

Untuk mengetahui pengaruh jumlah *fines* dalam granulum laktosi sebagai bahan pembawa cetak langsung terhadap mutu fisik tablet asetosal.

## 3. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang di atas, maka penelitian ini dirumuskan sebagai berikut :

1. "Apakah terdapat perbedaan mutu fisik tablet asetosal terhadap jumlah *fines* (10%/15%/20%) dalam granulum laktosi sebagai bahan pembawa cetak langsung ?"

- 2 Bila ada perbedaan, "Berapa jumlah *finest* optimum dalam granulat laktosi yang dapat memberikan mutu fisik tablet asetosal yang baik secara cetak langsung?"

#### 4. Sasaran Penelitian

Optimasi jumlah *finest* dalam granulat laktosi sebagai bahan pembawa cetak langsung yang dapat memberikan mutu fisik tablet asetosal yang baik.

#### 5. Hipotesa

Ada perbedaan mutu fisik tablet asetosal terhadap jumlah *finest* (10%, 15% dan 20%) dalam granulat laktosi sebagai bahan pembawa cetak langsung.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. Tinjauan tentang granul

Granul adalah aglomerat asimetris dengan porositas yang lebih besar atau lebih kecil, terbentuk dari partikel individu atau bubuk.

Suatu bahan dibuat menjadi granul dengan tujuan : memperbaiki aliran ; menghindari terbentuknya debu; meningkatkan pembasahan; meningkatkan disolusi; mengontrol kecepatan disolusi.

Mekanisme pengikatan antar partikel pada pembuatan granul dapat terjadi akibat :

- a. Terbentuknya ikatan antar zat padat, disebabkan antara lain oleh : adanya zat pengikat, kristalisasi zat yang larut, transudasi ikatan karena peleburan, timbulnya ikatan karena peleburan, adanya ikatan secara kimia dan fisika kimia.
- b. Terbentuknya jembatan cair antar partikel yang berasal dari : tegangan superfisial atau interfisial di atas partikel yang basah karena cairan, tegangan interfisial cairan di antara partikel dan kekuatan kapiler ruang antar partikel.
- c. Adanya gaya kohesi dan adhesi pada zat pengikat yang tidak dapat bergerak bebas. Zat pengikat yang tidak dapat bergerak bebas yaitu : zat pengikat yang liat, mempunyai viskositas tinggi, sehingga dengan adanya zat pengikat ini bila dikeringkan akan mengeras.

- d. Gaya tarik menarik antar partikel, secara prinsip berasal dari gaya elektrostatis dan dipengaruhi oleh diameter partikel dan jarak antar partikel.
- e. Adanya ikatan tertutup pada partikel berbentuk serat untuk zat yang mempunyai bentuk tak beraturan.

### 1.1. Karakteristik granul

Karakteristik granul sebagai bahan yang akan dicetak menjadi tablet meliputi dua bagian utama :

- Fluiditas atau kemampuan granul mengalir bebas berdasarkan gaya gravitasi
- Kompresibilitas yaitu kemampuan granul untuk memampatkan diri menjadi massa kompak dan stabil

Untuk mengetahui kemampuan alir dan kompresibilitas granul atau serbuk dilakukan pengukuran waktu alir, sudut diam, bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat.

Pada pembuatan tablet campuran serbuk harus dapat mengalir dengan baik dari corong mesin tablet ke dalam ruang matris. Kemampuan mengalir dijelaskan sebagai berikut : apabila waktu yang diperlukan oleh 100 g campuran serbuk untuk mengalir lebih dari 10 detik, akan dijumpai kesulitan dalam pabrikasi pada skala besar dalam industri, terutama dengan menggunakan mesin rotatif.

Sudut diam merupakan upaya untuk mengukur gaya geser dari granul atau serbuk dalam keadaan bebas. Tangen dari sudut diam adalah sama dengan koefisien geser dari granul. Sifat alir yang baik didapat jika sudut diam antara  $27^{\circ}$

sampai  $45^\circ$ . Pustaka lain menyebutkan bahwa harga sudut diam jarang di bawah  $20^\circ$  dan harga sampai  $40^\circ$  mempunyai kemampuan alir yang layak, di atas  $50^\circ$  alirannya sangat sukar. Aliran granul atau serbuk antara lain dipengaruhi oleh ukuran partikel.

Kompresibilitas adalah tahap yang penting dalam proses pembuatan tablet. Pada tahap ini partikel-partikel granul melakukan deformasi menjadi bentuk mampat dan akhirnya menjadi massa yang kompak, dan stabil. Makin kecil persentase kompresibilitas, makin mudah granul dikompresikan menjadi tablet.

Karakteristik granul juga dapat dinilai dengan menghubungkan kompresibilitas dengan kemampuan alir. Hubungan tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Hubungan kompresibilitas dengan kemampuan alir (14)**

Kompresibilitas (%)	Kemampuan alir
5 - 15	Baik sekali
12 - 16	Baik
18 - 21	Cukup baik
23 - 35	Buruk
33 - 38	Sangat buruk
> 40	Sangat buruk sekali

## 2. Tinjauan tentang tablet

### 2.1. Definisi tablet

Menurut Farmakope Indonesia edisi III, yang dimaksud dengan tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu



jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok.

## 2.2. Metode pembuatan tablet cetak langsung

Pembuatan tablet dapat dilakukan dengan : metode granulasi basah, metode granulasi kering dan metode cetak langsung.

Keuntungan metode cetak langsung :

1. Pelepasan bahan aktif dari tablet lebih cepat karena partikel bahan aktif tidak terikat menjadi aglomerat seperti pada proses granulasi.
2. Dapat dikerjakan untuk bahan berkhasiat yang tidak tahan terhadap panas dan lembab.
3. Menghindarkan bahan berkhasiat dari tumbukan mekanik yang berulang-ulang (pada granulasi kering) yang dapat mengakibatkan degradasi teknik, modifikasi sifat fisik.
4. Meniadakan problem modifikasi khasiat bahan aktif akibat rekristalisasi yang tidak terkontrol selama proses pengeringan (granulasi basah).
5. Selain itu sangat memungkinkan mengadakan otomatisasi pada cetak langsung.

Tetapi pada metode cetak langsung dibutuhkan bahan berkhasiat dan bahan pembawa yang mempunyai kemampuan alir dan kompresibilitas yang baik.

## 2.3. Mutu fisik tablet

8

Tablet bermutu baik apabila memenuhi persyaratan mutu yang dikehendaki. Keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, waktu disintegrasi dan laju disolusi merupakan mutu fisik tablet yang harus diuji terhadap tablet yang dihasilkan. Disamping itu dilakukan pengujian keseragaman kadar bahan aktif yang merupakan kontrol terhadap kadar bahan obat yang benar dan seragam.

### 2.3.1. Keseragaman bobot tablet

Suatu tablet harus mengandung bahan berkhasiat dalam jumlah yang sesuai dengan yang tercantum pada etiket. Dalam formula jumlah bahan-bahan adalah tertentu. Dengan mengetahui bobot tablet dapat diperkirakan jumlah bahan obatnya, sehingga dapat diperkirakan apakah tablet memenuhi persyaratan atau tidak. Bobot tablet dapat menjadi kontrol terhadap keseragaman bahan aktif tablet yang dihasilkan dari tiap batch selama produksi.

### 2.3.2. Ukuran Tablet

Ukuran tablet merupakan hal yang penting karena menyangkut kenyamanan pemakaian. Seperti juga bobot, ukuran tablet juga dapat merupakan kontrol terhadap keseragaman bahan aktif tablet dari tiap batch.

### 2.3.3. Ketahanan mekanik tablet

Ketahanan mekanik tablet meliputi kekerasan dan kerapuhan tablet. Pemeriksaan ketahanan mekanik ini tidak tercantum dalam farmakope, namun pada umumnya disebutkan dalam pustaka.

Kekerasan tablet adalah gaya yang dibutuhkan untuk memecahkan tablet.

Tablet harus cukup keras untuk mempertahankan bentuknya selama mengalami pengemasan, transportasi sampai pada pemakaian. Tablet yang tidak cukup keras akan merugikan pemakai, sebaliknya tablet yang terlalu keras akan mempengaruhi pelepasan bahan obat dalam tubuh. Variasi kekerasan tablet adalah 4 - 8 kg.

Kerapuhan tablet menyatakan seberapa jauh tablet mengalami kerusakan mekanis sebelum tablet sampai pada pemakai. Nilai kerapuhan tablet dianggap cukup bila hasilnya 0,5 - 1 %.

### 2.3.4. Disintegrasi tablet

Disintegrasi tablet adalah proses hancurnya seluruh tablet menjadi bagian yang kecil dalam media tertentu.

Tahap penentu dari proses disintegrasi adalah penembusan cairan melalui pori-pori ke dalam tablet. Pada umumnya pembustan tablet diarahkan supaya tablet terdisintegrasi secepat mungkin,

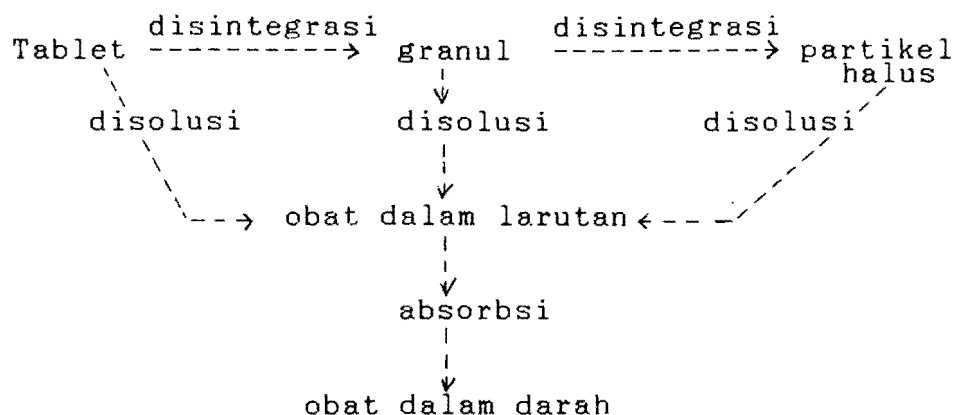
untuk kemudian terlarut, diabsorpsi dan memberikan efek terapi.

Proses disintegrasi tablet dipengaruhi oleh : sifat fisika dan kimia bahan obat dan bahan pembawa; tekanan pada waktu pencetakan; ukuran, bentuk, bobot dan kekerasan tablet; macam dan jumlah pelicin; cara dan lamanya penyimpanan; macam dan alat yang digunakan; porositas tablet.

#### 2.3.5. Disolusi tablet

Pemeriksaan disolusi tablet merupakan hal yang penting pada uji kualitas tablet, karena obat yang terdisolusi dengan cepat akan diabsorpsi dengan cepat pula.

Yang dimaksud dengan laju disolusi tablet adalah laju perubahan obat dari sediaan padat menjadi larutan dalam suatu pelarut dalam waktu tertentu. Proses disolusi bertujuan untuk : mengetahui lamanya suatu bahan aktif dalam suatu sediaan berubah menjadi bentuk terlarut dalam kondisi percobaan; untuk mendapatkan gambaran profil pelepasan obat dari sediaan dan untuk meramalkan kemungkinan ketersediaan hayati obat dalam tubuh.



**Gambar 1. Skema diagram disintegrasi dan disolusi tablet (15)**

Noyes dan Whitney pertama kali merumuskan tentang laju disolusi suatu zat sebagai berikut :

$$\frac{dC}{dt} = K (C_s - C)$$

$C_s$  = kadar zat dalam larutan jenuh  
 $C$  = kadar zat pada waktu  $t$   
 $K$  = konstanta

Berdasarkan Nernst dan Brunner yang berasumsi bahwa zat melarut membentuk larutan film di sekitar zat padat, yang tebal lapisannya filmnya adalah  $h$ , maka persamaannya :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

$D$  = koefisien difusi zat yang terlarut  
 $S$  = luas permukaan  
 $V$  = volume pelarut  
 $h$  = tebal lapisan difusi  
 $C_s$  = kadar zat dalam larutan jenuh

$C = \text{kadar zat pada waktu } t$

Persamaan ini sama dengan persamaan di atas

dimana  $K = \frac{DS}{Vh}$

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi :

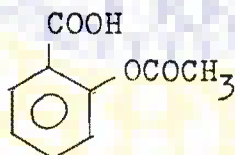
- Lingkungan selama percobaan
- Sifat fisika dan kimia bahan obat
- Formula dan proses pembuatan tablet
- Lingkungan sediaan

### 3. Tinjauan tentang Asetosal

Nama lain dari asetosal : aspirin; acetyl-salicylic acid; Salicylic acid acetat; polopyrina; o-acetoxybenzoic acid.

#### 3.1. Sifat fisika dan kimia

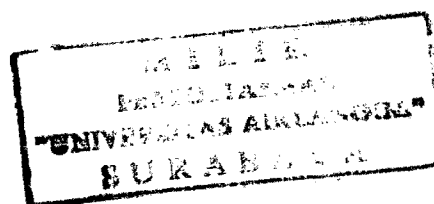
Rumus bangun :



Rumus molekul :  $C_9H_8O_4$

Berat molekul : 180,16

Pemerian ; Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau; rasa asam.



Kelarutan : Agak sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol (95%) P; larut dalam kloroform P dan dalam eter P.

Suhu lebur :  $141^{\circ}$  -  $144^{\circ}\text{C}$

Stabilitas :

Aspirin stabil dalam udara kering, tetapi dengan lembab udara sedikit mengalami hidrolisa menjadi asam asetat dan asam salisilat. Dalam larutan alkali hidroksida, reaksi berjalan cepat dan terjadi larutan jernih yang mengandung asetat dan asam salisilat. Hidrolisa aspirin juga terjadi dalam larutan amonium asetat atau asetat, karbonat, sitrat atau hidroksida alkali logam.

Larutan aspirin dapat stabil dalam beberapa hari, peruraian menjadi asam salisilat sebesar 3,2% sesudah disimpan 7 hari pada temperatur kamar. Peruraian juga dipengaruhi oleh suhu, semakin tinggi suhu peruraian berjalan cepat.

### 3.2. Farmakologi

Asetosal digunakan secara luas dalam bidang kedokteran sebagai analgesik, antiinflamasi, antipiretik dan urikosurik.

## Bab III

### METODE PENELITIAN

#### 1. Bahan

Asetosal; Laktosa; Amylum manihot; Talk; Mg Steart; Asam salisilat p.a.; Kloroform p.a.; natrium asetat trihidrat; asam asetat glasial.

#### 2. Alat

V Mixer; Hidrolik Press; Pengayak (Retsch test sieves); Erweka granulator type FGS ; Erweka Hardness Tester Tipe TB; Erweka Friability Tester Tipe TAB; Erweka Disintegration Tester Tipe DT; Erweka Disolution Tester; Jangka Sorong; Spektrofotometer UV-Vis; Labu Ukur; Beker Glas; Batang Pengaduk; Mikropipet.

#### 3. Metode Penelitian

##### 3.1. Pembuatan Granulatum Laktosi

###### Formula (FNA)

R/ Laktosa	800
Amylum Manihot	200
Mucilago Amyli 5%	qs

###### Cara Pembuatan

Ditimbang amylum manihot 20 gram, kemudian ditambah dengan aqua sampai larut, setelah itu ditambah aqua sampai 400 gram dipanaskan di atas WB hingga menjadi



mucilago.

Laktosa dicampur dengan amylum manihot sampai homogen dengan V mixer selama 30 menit. Kemudian ditambah dengan mucilago amyli 5% sedikit demi sedikit hingga menjadi massa granul. Masa granul dilewatkan melalui pengayak 10 mesh. Granul dikeringkan pada suhu 30-40°C selama 12 jam. Granul kering dilewatkan kembali pada granulator dengan pengayak ukuran 25 mesh. Granul yang didapat dipisahkan diambil ukuran 40 mesh dan 100 mesh. Dilakukan uji karakteristik granul.

### 3.2. Uji Karakteristik Granul

#### 3.2.1. Penentuan waktu alir dan sudut diam

Dilakukan dengan metode corong.

Sebanyak 100 gram serbuk dimasukkan ke dalam corong yang berdimensi tertentu yang bagian bawahnya ditutup. Tutup corong dibuka dan serbuk dibiarkan mengalir. Waktu alir diukur ketika serbuk mengalir ke luar sampai habis dengan stop watch. Kemudian sudut diam ditentukan dari tumpahan serbuk dengan rumus :

$$\tan \alpha = h/r$$

dimana, h = tinggi kerucut

r = jari-jari

### 3.2.2. Penentuan bobot jenis nyata, bobot jenis mampat dan kompresibilitas

Sebanyak 50 g serbuk dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml dan diamati volumenya ( $V_0$ ). Gelas ukur ditempatkan pada alat volumenumerator. Alat ini dijalankan dengan frekwensi 250 ketukan per menit, hingga didapat volume tetap (10 menit) ( $V_1$ ).

Bobot jenis nyata, bobot jenis mampat dan kompresibilitas dapat dihitung dengan rumus berikut :

$$\rho_o = \frac{50}{V_0} \text{ g/ml}$$

$$\rho_t = \frac{50}{V_1} \text{ g/ml}$$

$$\% \text{ kompresibilitas} = \frac{\rho_t - \rho_o}{\rho_t} \times 100\%$$

Keterangan :

$\rho_t$  = bobot jenis mampat

$\rho_o$  = bobot jenis nyata

### 3.3. Pembuatan tablet Asetosal.

#### Formula

R/ Asetosal 40 #	500	mg
Granulatum lakosi 40 #	117,5	mg*)
Talk : Mg Sterat (4:1)	5%	
-----		
Bobot tiap tablet	650	mg

\*) Formula A mengandung 10% fines

Formula B mengandung 15% fines

Formula C mengandung 20% fines

### Cara Pembuatan

Asetosal, granulat laktosi, talk dan Mg stearat ditimbang sesuai dengan formula, kemudian dicampur dalam V mixer dengan kecepatan 30 putaran per menit selama 30 menit. Dilakukan uji karakteristik campuran serbuk (seperti pada uji karakteristik granul). Kemudian dilakukan pencetakan tablet dengan diameter 12 mm dan bobot tablet 650 mg tiap tablet. Alat dan kondisi pencetakan tablet pada tiap formula dibuat sama. Dilakukan pemeriksaan mutu fisik tablet terhadap tablet yang didapat.

### 3.4. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.

#### 3.4.1. Pemeriksaan Keseragaman Bobot.

Pemeriksaan keseragaman bobot tablet dilakukan menurut Farmakope Indonesia Edisi III sebagai berikut :

Ditimbang 20 tablet satu-persatu, dihitung bobot rata-ratanya. Tidak boleh lebih dari dua tablet menyimpang dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari yang ditetapkan pada kolom B.

**Tabel 2. Persyaratan keseragaman Bobot Tablet (9)**

Bobot rata-rata	Penyimpangan thd bobot rata-2	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
25 mg - 150 mg	10%	20%
151 mg - 300 mg	7,5%	15%
lebih dari 300 mg	5%	10%

### 3.4.2. Pemeriksaan kekerasan tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka Hardness Tester dengan cara sebagai berikut:

mula-mula skala pada alat dibuat menunjukkan angka nol dan tablet diletakan pada tempat yang tersedia pada kedudukan tegak. Tombol ditekan dan skala akan bergerak ke kanan dan akan berhenti pada saat tablet pecah. Kekerasan tablet dapat dibaca pada angka yang ditunjukkan oleh skala dalam satuan kilogram. Kekerasan tablet yang dipersyaratkan adalah antara 4-8 kg (2).

### 3.4.3. Pemeriksaan kerapuhan tablet

Pemeriksaan kerapuhan tablet dilakukan dengan alat Erweka Friability Tester dengan cara sebagai berikut:

ditimbang sebanyak 20 tablet yang telah dibersihkan satu-persatu (misalkan didapat bobot = x gram). Masukkan tablet-tablet tersebut ke dalam tromol dan alat diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Tablet-tablet tersebut dikeluarkan dari tromol, dibersihkan satu-persatu dan ditimbang (misalkan didapat bobot = y gram).

Kerapuhan tablet adalah  $= x - y \times 100 \%$ . Kerapuhan tablet yang diperbolehkan adalah 0,5% - 1% (2)

#### 3.4.4. Pemeriksaan ukuran tablet

Pemeriksaan ukuran tablet dilakukan dengan menggunakan mikrometer baik terhadap penampang maupun terhadap tebal tablet.

Persyaratan ukuran yang ditetapkan oleh Farmakope adalah : garis tengah tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari sepertiga kali tebal tablet (9).

#### 3.4.5. Pemeriksaan waktu hancur tablet

Pemeriksaan waktu hancur tablet dilakukan dengan menggunakan alat Erweka Disintegration Tester dengan cara sebagai berikut :

dimasukkan satu tablet ke dalam masing-masing tabung basket dan diletakkan di atasnya cakram penuntun. Basket dimasukkan ke dalam beaker glass 1 liter yang berisi air suling dengan suhu  $37 \pm 2^\circ \text{C}$ , dan digerakkan naik turun dengan kecepatan 30 kali per menit. Tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada lagi bagian tablet tertinggal di atas kasa. Tablet Asetosal harus sudah hancur dalam waktu tidak lebih dari 5 menit (10).

#### 3.4.6. Pemeriksaan keseragaman kandungan tablet

Pemeriksaan keseragaman kandungan tablet dilakukan dengan cara sebagai berikut :

diambil secara random 30 tablet dan ditetapkan

kandungan dari 10 tablet satu-persatu dengan metode spektrofotometri. Persyaratan yang ditetapkan adalah tablet tidak boleh mengandung kurang dari 95% dan tidak boleh lebih dari 105% Asetosal. Penentuan Asetosal dilakukan dengan metode analisa Qo dari Penarowski sebagai berikut :

**1. Penentuan panjang gelombang maksimum Asam Salisilat**

Ditimbang Asam salisilat p.a sebanyak 25 mg dan dilarutkan dalam Khloroform sampai volume 25 ml. Dipipet 1 ml larutan tersebut, dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan ditambah Khloroform sampai garis batas. Dibuat spektrogram pada panjang gelombang 220nm-320nm.

**2. Penentuan panjang gelombang isoabsorpsi.**

Ditimbang Asetosal p.a. sebanyak 25 mg dan dilarutkan dalam Khloroform sampai volume 25 ml. Dipipet 1 ml larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan ditambahkan Khloroform sampai garis batas. Dibuat spektrogram pada panjang gelombang 220nm-320nm.

**3. Penentuan daya serap Asam Salisilat dan Asetosal pada panjang gelombang isoabsorpsi.**

Dibuat larutan Asam Salisilat dan Asetosal dalam Khloroform, masing-masing 300 ppm, 150

ppm, 75 ppm dan 25 ppm. Diamati serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang isoabsorpsi.

#### 4. Penentuan kurva baku dari campuran fraksi Asetosal dan Asam Salisilat.

Dibuat campuran fraksi Asam Salisilat dan Asetosal dengan perbandingan 10/90 ; 30/70; 50/50; 70/30 dan 90/10. Diamati serapan masing-masing fraksi pada panjang gelombang maksimum Asam Salisilat dan pada panjang gelombang isoabsorpsi.

#### 5. Pengukuran kadar Asetosal

Dipilih secara random 30 tablet, ditetapkan kadar 10 tablet satu persatu. Tablet digerus, ditimbang 50 mg, dimasukkan ke dalam beker 100 ml dan ditambah 15 ml Khloroform sampai larut. Dipindahkan secara kuantitatif ke dalam labu ukur 25 ml melalui corong, bilas dan ditambah Khloroform sampai garis tanda. Larutan yang terbentuk disaring dan dipipet filtratnya sebanyak 1 ml, masukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan ditambah Khloroform sampai garis tanda. Diamati serapannya pada panjang

gelombang maksimum Asam Salisilat dan panjang gelombang isoabsorpsi.

#### 3.4.7. Pemeriksaan disolusi tablet

Sebagai media disolusi adalah dapar asetat 0,05 M pH 4,5 yang dibuat dengan melarutkan 2,99 g natrium asetat trihidrat dan 1,66 ml asam asetat glasial dengan air hingga didapatkan 1000 ml larutan dapar.

Ke dalam bejana disolusi dimasukkan larutan dapar asetat sebanyak 500 ml. Suhu media diatur  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama disolusi. Sebuah tablet dimasukkan ke dalam keranjang kemudian keranjang dicelupkan ke dalam media disolusi sehingga berjarak 2 cm dari dasar bejana. Keranjang kemudian diputar dengan kecepatan 50 putaran per menit. Diambil media disolusi pada menit ke : 5, 10, 15, 30, 45 dan 60, disaring dengan milipore filter 0,45  $\mu\text{m}$ . Untuk tiap kali pengambilan sampel, ditambahkan media disolusi sebanyak 5 ml sehingga volume disolusi selalu tetap. Larutan sampel ditentukan kadarnya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang isoabsorpsi asetosal dan panjang gelombang maksimum asam salisilat. Dihitung jumlah  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$  yang terlarut dan dilakukan koreksi dengan persamaan Wurster untuk menentukan jumlahnya yang terlarut. Untuk mengetahui pengaruh

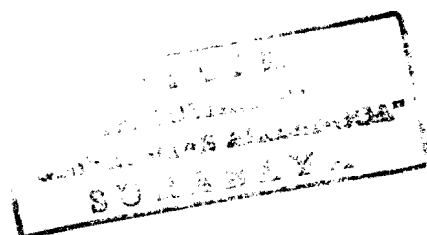


jumlah *fines* terhadap disolusi tablet, dipakai efisiensi disolusi selama 60 menit ( $ED^{60\%}$ ).

### 3.5. Analisa data

Data yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan menggunakan Anova satu arah pada  $p = 0.05$ .

Kemudian untuk mengetahui kelompok yang memberikan perbedaan bermakna dilakukan uji Honestly Significant Difference (HSD).



# BAB IV

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Tabel 3. Hasil Uji Karakteristik Granulatum Laktosi

Karakter yang diuji	Replikasi	Formula		
		A	B	C
Waktu alir (dt)	1	11,0	10,3	10,9
	2	10,9	10,2	10,9
	3	10,9	10,2	10,9
	x	10,9	10,2	10,9
	SD	0,06	0,06	0,00
Sudut diam (derajat)	1	34,70	35,87	34,09
	2	34,70	35,29	34,09
	3	34,70	33,69	34,09
	x	34,70	34,95	34,09
	SD	0,00	1,13	0,00
BJ Nyata (g/ml)	1	0,44	0,46	0,45
	2	0,44	0,46	0,45
	3	0,47	0,45	0,45
	x	0,45	0,46	0,45
	SD	0,02	0,01	0,00
BJ Mampat (g/ml)	1	0,52	0,55	0,55
	2	0,52	0,55	0,55
	3	0,53	0,55	0,55
	x	0,52	0,55	0,55
	SD	0,01	0,00	0,00
Kompresibilitas (%)	1	15,38	16,36	18,18
	2	15,38	16,36	18,18
	3	11,32	18,18	18,18
	x	14,03	16,97	18,18
	SD	2,34	1,05	0,00

Tabel 4. Hasil Uji Karakteristik Campuran Serbuk

Karakter yang diuji	Replikasi	Formula		
		A	B	C
Waktu alir (dt)	1	7,0	7,0	7,5
	2	7,0	7,0	7,5
	3	7,5	7,0	7,5
	x	7,17	7,0	7,5
	SD	0,03	0,00	0,00
Sudut diam (derajat)	1	26,56	26,56	28,07
	2	26,56	26,56	27,32
	3	26,56	26,56	27,32
	x	26,56	26,56	27,57
	SD	0,00	0,00	0,43
BJ Nyata (g/ml)	1	0,72	0,69	0,72
	2	0,74	0,70	0,72
	3	0,74	0,70	0,72
	x	0,73	0,70	0,72
	SD	0,01	0,01	0,00
BJ Mampat (g/ml)	1	0,77	0,76	0,78
	2	0,78	0,77	0,78
	3	0,78	0,77	0,78
	x	0,78	0,77	0,78
	SD	0,01	0,01	0,00
Kompresibilitas (%)	1	6,49	9,21	7,69
	2	5,41	9,09	7,69
	3	5,41	9,09	7,69
	x	5,77	9,13	7,69
	SD	0,62	0,07	0,00

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Keseragaman  
Bobot Tablet (Gram)

Replikasi	Formula		
	A	B	C
1.	0,6492	0,6582	0,6495
2.	0,6484	0,6497	0,6489
3.	0,6473	0,6462	0,6511
4.	0,6456	0,6493	0,6503
5.	0,6470	0,6495	0,6487
6.	0,6501	0,6529	0,6468
7.	0,6480	0,6500	0,6477
8.	0,6526	0,6518	0,6482
9.	0,6488	0,6455	0,6465
10.	0,6513	0,6485	0,6492
11.	0,6496	0,6485	0,6484
12.	0,6469	0,6499	0,6465
13.	0,6461	0,6511	0,6484
14.	0,6517	0,6516	0,6486
15.	0,6481	0,6515	0,6481
16.	0,6494	0,6507	0,6464
17.	0,6497	0,6501	0,6484
18.	0,6529	0,6489	0,6496
19.	0,6503	0,6483	0,6468
20.	0,6510	0,6580	0,6471
x	0,6492	0,6503	0,6483
SD	0,01	0,01	0,01

Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Tebal  
Tablet (mm)

Replikasi	Formula		
	A	B	C
1.	3,60	3,60	3,65
2.	3,60	3,60	3,60
3.	3,60	3,65	3,60
4.	3,65	3,60	3,65
5.	3,60	3,65	3,60
6.	3,60	3,60	3,60
7.	3,65	3,60	3,60
8.	3,60	3,65	3,60
9.	3,65	3,60	3,60
10.	3,60	3,65	3,60
11.	3,60	3,60	3,60
12.	3,65	3,60	3,60
13.	3,65	3,65	3,60
14.	3,60	3,60	3,65
15.	3,60	3,60	3,65
16.	3,65	3,60	3,65
17.	3,65	3,60	3,60
18.	3,65	3,65	3,60
19.	3,60	3,60	3,60
20.	3,60	3,60	3,60
x	3,62	3,62	3,61
SD	0,03	0,02	0,02

Tabel 7. Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet (Kilogram)

Replikasi	Formula		
	A	B	C
1.	5,50	6,00	8,75
2.	4,50	6,50	6,00
3.	4,50	6,25	6,50
4.	5,25	6,75	6,50
5.	5,75	6,25	6,75
6.	4,75	6,50	6,75
7.	4,75	6,00	6,50
8.	5,00	7,00	6,25
9.	5,00	7,00	7,00
10.	5,00	6,75	6,75
11.	4,75	7,00	6,50
12.	4,50	6,00	6,50
13.	5,25	6,00	6,75
14.	4,75	6,00	6,75
15.	4,25	6,25	6,50
16.	5,00	6,25	6,75
17.	5,25	6,75	6,50
18.	6,00	6,50	6,50
19.	5,00	6,00	6,75
20.	5,00	6,25	7,00
x	4,99	6,40	6,61
SD	0,43	0,37	0,24

Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet (%)

Replikasi	Formula		
	A	B	C
1.	1,15	1,14	0,98
2.	1,08	1,10	0,95
3.	1,13	1,07	0,97
x	1,12	1,10	0,97
SD	0,04	0,04	0,02

Tabel 9. Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet (Menit)

Replikasi	Formula		
	A	B	C
1.	0,40	0,53	1,15
2.	0,35	0,52	1,10
3.	0,33	0,55	1,25
x	0,36	0,53	1,17
SD	0,04	0,02	0,08

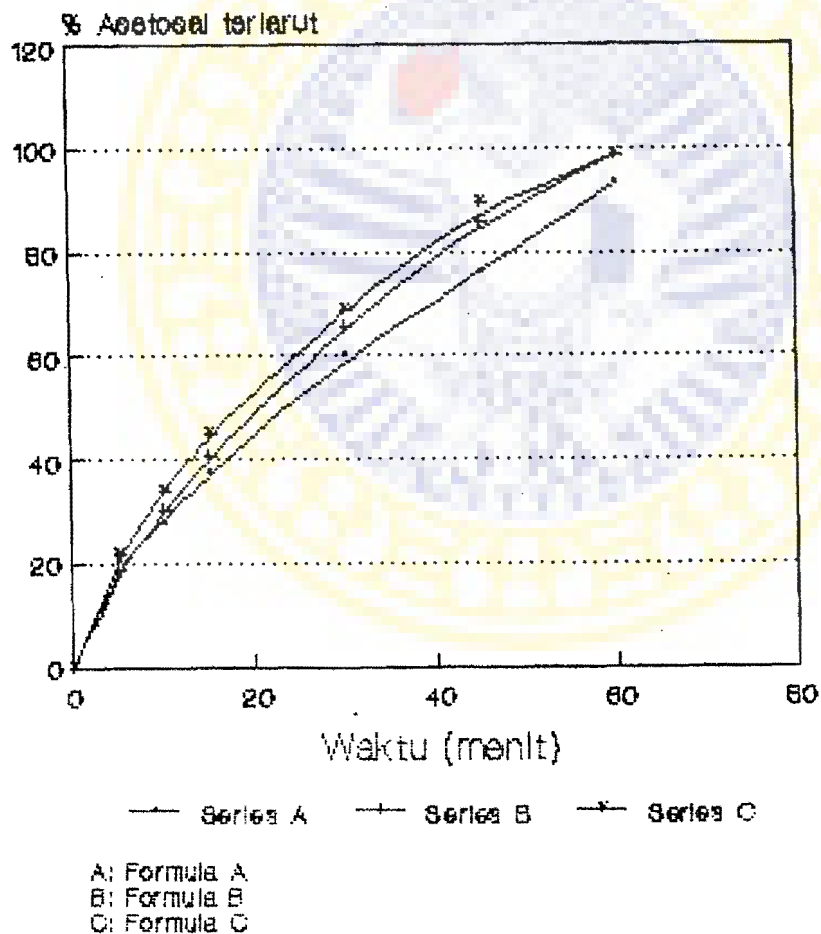
Tabel 10. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Obat (%)

Replikasi	Formula		
	A	B	C
1.	80,04	77,31	75,99
2.	78,04	77,57	72,45
3.	88,04	84,01	74,38
4.	78,28	83,87	75,28
5.	84,04	78,55	77,82
6.	79,91	80,07	77,43
7.	79,31	77,82	81,59
8.	79,46	80,11	76,23
9.	88,72	80,39	75,51
10.	80,36	80,67	76,01
x	81,62	80,09	76,27
SD	3,92	2,41	2,40



Tabel 11. Harga ED 60 (%) dari tablet Asetosal

Replikasi	ED 60 (%)		
	FA	FB	FC
1.	48,68	62,10	64,69
2.	59,74	60,00	64,82
3.	59,26	64,14	63,87
x	55,89	62,08	64,45
SD	6,25	2,07	0,54



Gambar 2. Profil disolusi tablet asetosal

## Pembahasan

Telah dilakukan penelitian "Pengaruh Jumlah *fines* Dalam Granulatum laktosi Terhadap Mutu Fisik Tablet Asetosal Yang Dibuat Secara Cetak Langsung."

Sebelum tablet dicetak dilakukan pemeriksaan karakteristik fisik dan perilaku dari granulatum laktosi dan campuran serbuk. Hasil pemeriksaan karakteristik granulatum laktosi (Tabel 3) menunjukkan bahwa pengujian waktu alir tidak dipengaruhi oleh jumlah fines, demikian juga pada hasil pengujian waktu alir campuran serbuk (Tabel 4).

Pengujian sudut diam granulatum laktosi dan campuran serbuk memberikan harga yang berada dalam batas yang menunjukkan sifat alir yang baik. Pustaka menyebutkan sifat alir yang baik mempunyai sudut diam antara  $20^{\circ}$  -  $45^{\circ}$ .

Penentuan berat jenis nyata dan berat jenis mampat untuk menghitung kompresibilitas. Baik granulatum laktosi maupun campuran serbuk mempunyai kompresibilitas yang baik.

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa harga waktu alir, sudut diam dan prosen kompresibilitas granulatum laktosi dan campuran serbuk menunjukkan karakteristik fisik dan perilaku yang memenuhi persyaratan.

Dengan membandingkan karakteristik dari granulatum laktosi dan campuran serbuk dapat dilihat bahwa karakteristik campuran serbuk lebih dipengaruhi oleh bahan obat, hal ini disebabkan karena jumlah granulatum laktosi jauh lebih kecil dibandingkan dengan bahan obatnya.

Setelah tablet dicetak dilakukan pemeriksaan terhadap mutu

fisik tablet asetosal yang meliputi : keseragaman bobot , keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kadar tablet dan efisiensi disolusi tablet.

Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet dapat dilihat berturut-turut pada Tabel 5, 6, 7, 8, 9, 10 dan 11.

Dari hasil pemeriksaan mutu fisik tablet asetosal formula A, B dan C yang diperoleh kemudian dianalisa dengan rancangan anova satu arah dan dilanjutkan dengan uji HSD apabila ada perbedaan bermakna. Derajat kepercayaan yang digunakan adalah 0,05.

Analisa statistik keseragaman bobot tablet menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara formula B dan C. Akan tetapi secara keseluruhan bobot dari tablet yang dibuat memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet farmakope, yang berarti bahwa bobot dari ketiga formula tablet tidak berpengaruh oleh karena seragam.

Analisa statistik keseragaman ukuran (ketebalan tablet) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga formula tablet. Akan tetapi dilihat dari persyaratan farmakope, diameter tablet (12 mm) lebih besar dari tiga kali tebal tablet, yang berarti tidak terpenuhi syarat farmakope. Hal ini disebabkan karena keterbatasan alat dimana ukuran punch yang dimiliki adalah 12 mm.

Analisa statistik kekerasan tablet menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara formula A dengan B dan antara formula A dengan C. Formula B dengan C tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Bila dilihat dari harga rata-rata kekerasan tablet, maka formula A mempunyai kekerasan yang paling rendah, diikuti

oleh formula B dan formula C mempunyai kekerasan yang paling tinggi. Hal ini membuktikan bahwa semakin banyak fines, semakin keras tablet yang dihasilkan. Ini dapat dijelaskan sebagai berikut semakin besar jumlah fines (dalam batas tertentu), pengisian rongga antar granul semakin optimal sehingga tablet semakin kompak pada waktu dicetak yang berakibat semakin keras tablet yang dihasilkan. Ketiga formula tablet memenuhi persyaratan kekerasan tablet (4 - 8 kg).

Analisa statistik kerapuhan tablet menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara formula A dengan C dan antara formula B dengan C. Bila dilihat dari harga rata-rata kerapuhan tablet, maka yang paling rapuh adalah tablet formula A, kemudian formula B dan formula C mempunyai kerapuhan yang lebih rendah. Ini dapat dikaitkan dengan pernyataan diatas, dimana semakin banyak fines (dalam batas tertentu), tablet semakin kompak sehingga kerapuhannya semakin rendah. Hanya formula C yang memenuhi persyaratan kerapuhan tablet (0,5% - 1%).

Analisa statistik waktu hancur tablet, menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara ketiga formula. Bila dilihat dari harga rata-rata waktu hancur tablet, maka tablet A mempunyai waktu hancur paling cepat, kemudian formula B dan yang paling lambat adalah formula C. Hal ini disebabkan oleh karena ketahanan mekanik tablet dengan jumlah fines yang tinggi (20%) lebih besar dibandingkan dengan tablet yang mengandung fines lebih rendah (10% dan 15%). Semakin tinggi ketahanan mekanik tablet semakin lambat waktu hancurnya. Ketiga formula tablet memenuhi persyaratan waktu hancur tablet asetosal (tidak lebih dari 5 menit).

Analisa statistik keseragaman kadar obat menunjukkan ada perbedaan bermakna antara formula A dengan C dan formula B dan C. Dengan semakin bertambahnya jumlah fines, keseragaman kadar obat semakin menurun, hal ini dapat dijelaskan bahwa semakin banyak partikel dengan ukuran yang sangat halus maka semakin besar tablet menyerap kelembaban udara sehingga mempengaruhi stabilitas asetosal. Ketiga formula tidak memenuhi persyaratan keseragaman kadar obat yang ditetapkan farmakope yaitu antara 95%-105%.

Analisa statistik efisiensi disolusi, menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara formula A, B dan C. Dilihat dari harga rata-rata, maka formula C mempunyai harga efisiensi disolusi yang terbesar, kemudian formula B dan yang paling rendah formula A. Hal ini menunjukkan adanya kecenderungan bahwa formula dengan jumlah fines yang paling besar (20%), lebih besar disolusinya. Penjelasan fenomena ini dapat dikaitkan dengan ukuran partikel, yang mana semakin kecil ukuran partikel, semakin luas permukaannya, sehingga semakin besar terjadinya disolusi. Dengan demikian formula C dengan jumlah fines lebih besar, mempunyai ukuran partikel kecil lebih banyak, sehingga pembasahan lebih mudah terjadi dan disolusi lebih cepat.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### Kesimpulan

1. Ada perbedaan bermakna antara tablet asetosal formula A (fines 10%), formula B (fines 15%) dan formula C (fines 20%) dalam hal keseragaman bobot tablet, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet dan keseragaman kadar obat (pada derajat kepercayaan 0,05).
2. Tablet asetosal formula C mempunyai mutu fisik yang paling baik dibandingkan formula A dan formula B.

#### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang bioavaibilitas tablet asetosal dengan formula C (fines 20%).

## DAFTAR PUSTAKA

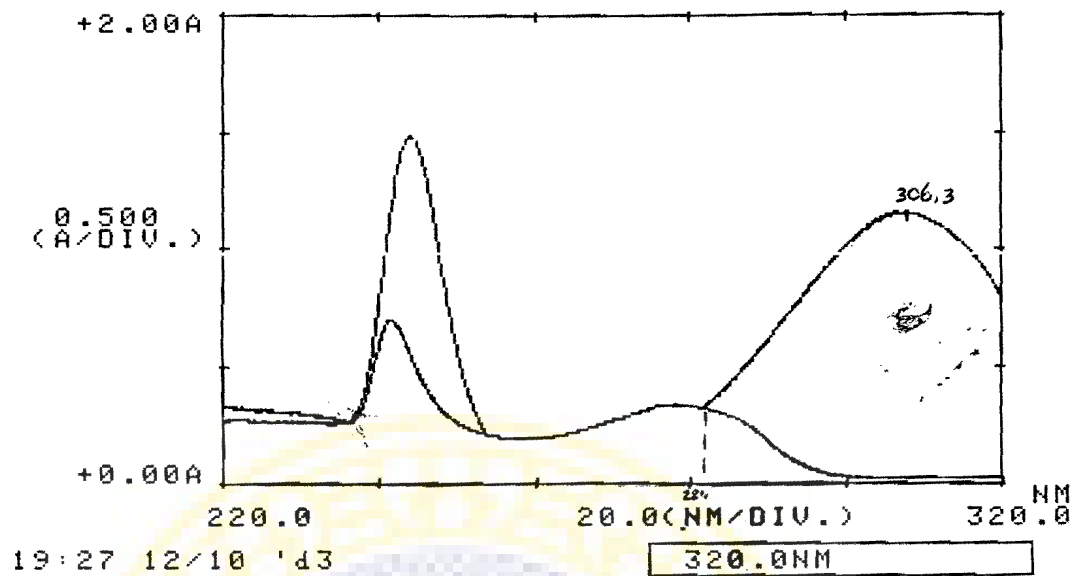
1. Sheth BB, Bandelin FJ, Shangraw RF. Compressed Tablets. in : Pharmaceutical Dosage Forms. Volume 1. New York and Basel: Marcel Dekker Inc., 1980: 109-184.
2. Banker GS, Anderson NR. Tablets. in: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds.). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986: 290-315.
3. Marshall K. Compression and Consolidation of Powdered Solids. in Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds.). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986: 72-82.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia . Daftar Obat Essensial Nasional. Jakarta, 1980: 10-11.
5. Agoes G. Pertimbangan Untuk Menyusun Formula Tablet Cetak Langsung. Seminar Avicel dan Ac-Di-Sol. Jakarta, 1984:1-4.
6. Voight R. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technology. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1975: 168-169.
7. Miller RH. Tablets. in: Martin EW (Eds.). Pharmaceutical Dispensing. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1959: 55-82.
8. Parrot EL. Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics. 3<sup>rd</sup> ed. Minneapolis: Burgess Publishing Company, 1971: 17-19, 73-85.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. Edisi 3, 1979: 6, 7, 43, 94, 338, 354, 510.
10. The United States Pharmacopeia XXII & National Formulary XVII. United States Pharmacopeia Convention Inc., 1990: 113-114.
11. Daniel WW. Biostatistics: A Foundation for Analysis in The Health Sciences. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 1978: 203-220.

12. Lowenthal W. Disintegration of Tablets. J. Pharm. Sci., 1972; 61(11): 1695-1711.
13. Khan KA. The Concept of Dissolution Efficiency. J. Pharm. Pharmac., 1975; 27:48-49.
14. Fiese EF, Hagen TA. Preformulation in Lachman L., Lieberman Kanig JL. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986; 183-184.
15. Wagner JG. Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. 1<sup>st</sup> ed. Hamilton Illinois: Drug Intelligence Publication, 1971; 89-124.





## Lampiran 1. Spektra ultra violet asetosal dan asam salisilat



Panjang gelombang maksimum asam salisilat = 306,3 nm  
 Panjang gelombang isoabsorpsi = 281 nm

Lampiran 2. Perhitungan Daya Serap Larutan Asetosal dan Larutan Asam Salisilat pada  $\lambda$  isoabsorpsi

Asetosal			Asam Salisilat		
Kadar (ppm)	Serapan	Daya Serap	Kadar (ppm)	Serapan	Daya Serap
300	2,059	0,0069	300	2,187	0,0073
150	1,077	0,0072	150	1,149	0,0077
75	0,578	0,0077	75	0,561	0,0075
25	0,183	0,0073	25	0,160	0,0064
Rata-rata = 0,0072			Rata-rata = 0,0072		

Daya serap rata-rata larutan asetosal dan larutan asam salisilat pada  $\lambda$  isoabsorpsi 281 nm = 0,0072



Lampiran 3. Penentuan Kurva Baku Asetosal dari Campuran Fraksi Asetosal dan Asam Salisilat

Fraksi Asetosal dari campuran (x)	Perbandingan serapan pd $\lambda$ as.salisilat dan pd $\lambda$ isoabsorpsi (y)
0,90	3,4436
0,70	2,7966
0,50	2,0514
0,30	1,2508
0,10	0,4433

Berdasarkan perhitungan diperoleh harga :

$$r = 0,999$$

$$y = 3,77x + 0,11$$

$$\text{Kadar As. Salisilat (Cx)} = \frac{\frac{A \text{ as. sal}}{A \text{ iso}} - 0,11}{\text{daya serap}} \times \frac{A \text{ iso}}{3,77}$$

$$\text{Kadar Asetosal (Cy)} = \frac{A \text{ iso}}{\text{daya serap}} - Cx$$

Lampiran 4. Hasil Pengamatan Absorpsi Keseragaman Kadar Obat

Replikasi	Formula A		Formula B		Formula C	
	281	306,3	281	306,3	281	306,3
1.	1,183	0,245	1,173	0,354	1,097	0,131
2.	1,126	0,132	1,175	0,348	1,067	0,207
3.	1,272	0,156	1,221	0,177	1,092	0,199
4.	1,127	0,123	1,225	0,200	1,077	0,092
5.	1,181	0,240	1,130	0,120	1,125	0,140
6.	1,180	0,240	1,150	0,115	1,115	0,123
7.	1,135	0,098	1,125	0,140	1,182	0,241
8.	1,143	0,121	1,149	0,109	1,098	0,180
9.	1,280	0,150	1,155	0,117	1,081	0,095
10.	1,185	0,235	1,160	0,121	1,089	0,099

Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Disolusi  
Tablet Asetosal Formula A

Waktu (menit)	% Asetosal terlarut		
	1	2	3
5	19,57	19,93	22,99
10	28,60	29,77	28,15
15	36,96	39,40	34,71
30	53,31	64,65	63,14
45	58,82	83,08	83,74
60	83,75	96,81	99,99

Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Disolusi  
Tablet Asetosal Formula B

Waktu (menit)	% Asetosal terlarut		
	1	2	3
5	18,08	20,03	21,60
10	29,11	30,81	34,39
15	38,90	39,92	45,24
30	65,36	65,08	69,01
45	91,37	81,37	88,77
60	99,99	99,99	99,89

Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Disolusi  
Tablet Asetosal Formula C

Waktu (menit)	% Asetosal terlarut		
	1	2	3
5	22,40	22,03	22,29
10	36,11	34,37	34,60
15	45,39	45,53	45,24
30	69,31	71,11	68,21
45	89,71	89,17	98,11
60	99,96	99,73	98,90

## Lampiran 8. Analisa Statistik Mutu Fisik Tablet

## 1. Uji ANOVA Keseragaman Bobot Tablet

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	0,0001	0,00005	14,29
Sisa	57	0,0002	0,0000035	
Total	59	0,0003		

F tabel (2,57) = 3,170

F hitung lebih besar dari F tabel

Kesimpulan : ada perbedaan bermakna keseragaman bobot tablet antar formula.

Analisa dilanjutkan dengan uji HSD,

$$\begin{aligned}
 \text{HSD} &= q_{\alpha, 2, 57} \sqrt{\frac{\text{MS sisa}}{\text{ulangan}}} \\
 &= 2,829 \times 4,1 \cdot 10^{-4} = 1,2 \cdot 10^{-3}
 \end{aligned}$$

Perbedaan harga rata-rata keseragaman bobot tablet antar formula

	$\bar{F}_C = 0,6483$	$\bar{F}_A = 0,6492$	$\bar{F}_B = 0,6503$
$\bar{F}_C = 0,6483$	-	$9 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-3}$
$\bar{F}_A = 0,6492$		-	$1,1 \cdot 10^{-3}$
$\bar{F}_B = 0,6503$			-

$\bar{F}_A > \bar{F}_B$  : Tidak ada perbedaan bermakna

$\bar{F}_A > \bar{F}_C$  : Tidak ada perbedaan bermakna

$\bar{F}_B > \bar{F}_C$  : Ada perbedaan bermakna

## 2. Uji ANOVA Ketebalan Tablet

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	0,0100	0,0050	0,8928
Sisa	57	0,3195	0,0056	
Total	59	0,3295		

F tabel (2,57) = 3,170

F hitung lebih kecil dari F tabel

Kesimpulan : tidak ada perbedaan bermakna ketebalan tablet antar formula.



## 3. Uji ANOVA Kekerasan Tablet

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	31,206	15,6031	129,48
Sisa	57	6,868	0,1205	
Total	59	38,075		

F tabel (2,57) = 3,170

F hitung lebih besar dari F tabel

Kesimpulan : ada perbedaan bermakna kekerasan tablet antar formula.

Analisa dilanjutkan dengan uji HSD,

$$\begin{aligned}
 \text{HSD} &= q_{\alpha, 2, 57} \sqrt{\frac{\text{MS sisa}}{\text{ulangan}}} \\
 &= 2,829 \times 0,077 = 0,22
 \end{aligned}$$

Perbedaan harga rata-rata kekerasan tablet antar formula

	$\bar{F}_A = 4,99$	$\bar{F}_B = 6,40$	$\bar{F}_C = 6,61$
$\bar{F}_A = 4,99$	-	1,41	1,62
$\bar{F}_B = 6,40$		-	0,21
$\bar{F}_C = 6,61$			-

$\bar{F}_A > \bar{F}_B$  : Ada perbedaan bermakna

$\bar{F}_A > \bar{F}_C$  : Ada perbedaan bermakna

$\bar{F}_B > \bar{F}_C$  : Tidak ada perbedaan bermakna



## 4. Uji ANOVA Kerapuhan Tablet

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	0,0424	0,0212	22,72
Sisa	6	0,0056	0,0009	
Total	8	0,0480		

F tabel (2,6) = 5,143

F hitung lebih besar dari F tabel

Kesimpulan : ada perbedaan bermakna kerapuhan tablet antar formula.

Analisa dilanjutkan dengan uji HSD,

$$\begin{aligned} \text{HSD} &= q_{\alpha, 2, 6} = \sqrt{\frac{\text{MS sisa}}{\text{ulangan}}} \\ &= 3,461 \times 0,017 = 0,060 \end{aligned}$$

Perbedaan harga rata-rata kerapuhan tablet antar formula

	$\overline{FC} = 0,97$	$\overline{FB} = 1,10$	$\overline{FA} = 1,12$
$\overline{FC} = 0,97$	-	0,13	0,15
$\overline{FB} = 1,10$		-	0,02
$\overline{FA} = 1,12$			-

$\overline{FA} > \overline{FB}$  : Tidak ada perbedaan bermakna

$\overline{FA} > \overline{FC}$  : Ada perbedaan bermakna

$\overline{FB} > \overline{FC}$  : Ada perbedaan bermakna

## 5. Uji ANOVA Waktu Hancur Tablet

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	1,0807	0,5403	200,130
Sisa	6	0,0159	0,0027	
Total	8	1,0966		

$F_{\text{tabel}}(2,6) = 5,143$

F hitung lebih besar dari F tabel

Kesimpulan : ada perbedaan bermakna waktu hancur tablet antar formula.

Analisa dilanjutkan dengan uji HSD,

$$HSD = q_{\alpha, 2, 6} = \sqrt{\frac{MS \text{ sisa}}{\text{ulangan}}}$$

$$= 3,461 \times 0,03 = 0,104$$

Perbedaan harga rata-rata waktu hancur tablet antar formula

	$\overline{FA} = 0,36$	$\overline{FB} = 0,53$	$\overline{FC} = 1,17$
$\overline{FA} = 0,36$	-	0,17	0,64
$\overline{FB} = 0,53$		-	0,81
$\overline{FC} = 1,17$			-

$\overline{FA} \times \overline{FB}$  : Ada perbedaan bermakna

$\overline{FA} \times \overline{FC}$  : Ada perbedaan bermakna

$\overline{FB} \times \overline{FC}$  : Ada perbedaan bermakna

## 6. Uji ANOVA Keseragaman Kadar Obat

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	203,04	101,52	14,42
Sisa	27	190,12	7,04	
Total	29	393,16		

F tabel (2,6) = 3,354

F hitung lebih besar dari F tabel

Kesimpulan : ada perbedaan bermakna keseragaman kadar obat antar formula.

Analisa dilanjutkan dengan uji HSD,

$$HSD = q_{\alpha, 2, 27} = \sqrt{\frac{MS \text{ sisa}}{\text{ulangan}}}$$

$$= 2,888 \times 0,839 = 2,423$$

Perbedaan harga rata-rata keseragaman kadar obat antar formula

	FC=76,27	FB=80,04	FA=81,62
FC = 76,27	—	3,77	5,35
FB = 80,04		—	1,58
FA = 81,62			—

FA >< FB : Tidak ada perbedaan bermakna

FA >< FC : Ada perbedaan bermakna

FB >< FC : Ada perbedaan bermakna

## 7. Uji ANOVA Efisiensi Disolusi Tablet

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Perlakuan	2	117,03	58,52	4,053
Sisa	6	86,96	14,44	
Total	8	203,99		

$F_{\text{tabel}} (2,6) = 5,143$

F hitung lebih kecil dari F tabel

Kesimpulan : tidak ada perbedaan bermakna efisiensi disolusi tablet antar formula.

